

виде расширений перизндотелиального пространства, активация эндотелиоцитов с вакуолизацией их цитоплазмы и краевым расположением ядерного хроматина в клетках эллипсоидов селезенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белявский Е.М., Арчакова Л.И., Нетукова Н.И. Структурно-функциональная организация центра терморегуляции в нормальных условиях и при развитии лихорадки // Вегетативная нервная система в регуляции функций: Сб. ст. / Под ред. В.В.Солтанова.- Минск: Наука и техника, 1989.- С. 18-43.
2. Боголепов Н.Н. Методы электронномикроскопического исследования мозга.- М.: Изд-во I-го Моск. мед. ин-та им. И.М.Сеченова, 1976.- 72 с.
3. Семененя И.Н. Субфебрилитет и лихорадка: сравнительно-физиологический аспект // Ж. эвол. биох. и физиол.- 1999.- N 4.- С. 324-329.
4. Солодков А.П. Эндотелиальный механизм стрессорных изменений сосудистого тонуса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.17 / Ин-т физиологии НАН Беларуси.- Минск, 1998.- 37 с.
5. Ferreira P.K., Campos M.M., Calixto J.B. The role of sensorial neuropeptides in the edematogenic responses mediated by B₁ agonist des-Arg⁹-BK in rats pre-treated with LPS // Regulatory Peptides.- 2000.- Vol. 89, N 1-3.- P. 29-35.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ВЛИЯНИЙ ЭНДОТЕЛИЯ НА СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ТОНУСА

Соловьева Н.Г., Лобанок Л.М.

Институт радиобиологии НАН Беларуси, Минск

Введение

Существенная роль в механизмах регуляции функциональной активности сосудов принадлежит эндотелию. Эндотелиоциты, высвобождая различные вазоактивные вещества констрикторной и дилататорной природы, оказывают модифицирующее влияние на состояние сосудистого тонуса. В последнее время в силу универсальности своих биологических свойств большое внимание к себе привлекает эндотелиальный NO. Монооксид азота, являясь медиатором сложной клеточной взаимосвязи в различных функциональных процессах, может вовлекаться в патогенетические процессы при артериальной гипертензии, ишемии, атеросклерозе и других заболеваниях [1,2]. Уровень синтеза и активности NO определяется наличием

факторов его инактивации и функциональным состоянием эндотелия, которое существенно изменяется с возрастом. Возрастные дисфункции эндотелия приводят к нарушению деятельности сосудистой системы, и как результат этого, к патологии и увеличению числа сердечно-сосудистых заболеваний. Целью данного исследования являлось изучение возрастных особенностей регуляторных влияний эндотелия на состояние артериального тонуса.

Материалы и методы исследований

Исследования выполнены на 30 беспородных белых крысах-самках, из числа которых были сформированы следующие возрастные группы: 1-я неполовозрелые - 4 нед, 2-я половозрелые - 24 нед, 3-я старые - 72 нед. Объектом исследований являлись кольцевые сегменты нисходящей части грудной аорты. Для изучения роли эндотелия в функциональной модификации активности артериальных сосудов исследования проводились на изолированных сосудистых препаратах с интактным эндотелием и дезэндотелизованных. При приготовлении сосудистых препаратов использовали классический метод работы с изолированными сосудами Furchgott в модификации [3].

Изучали сократительные и эндотелий-зависимые дилататорные реакции изолированных сегментов грудной аорты при стимуляции α -адренергических и М-холинергических рецепторов различными агонистами: норадреналином (НА, 10^{-9} - 5×10^{-7} М), фенилэфрином (ФЭ, 10^{-9} - 10^{-5} М) и карбахолином (КХ, 10^{-7} - 10^{-4} М), соответственно.

Обработка полученных показателей проводилась на ПЭВМ с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

На изолированных препаратах грудной аорты с интактным эндотелием показана возрастная модификация функциональной активности артериальных сосудов: установлено, что по мере увеличения возраста происходит снижение констрикторных эффектов НА во всем диапазоне действующих концентраций агониста. При стимуляции α_1 -адренергических рецепторов ФЭ у половозрелых и старых животных снижение сократительных реакций отмечалось только при действии агониста в низких концентрациях, по мере увеличения его содержания в растворе они возрастали и превышали таковые у неполовозрелых крыс.

На дезэндотелизованных сегментах онтогенетические особенности эффектов НА имели несколько иной характер: максимальный констрикторный ответ изолированных препаратов аорты зрелых и старых крыс превышал таковой у молодых особей. Однако, общая динамика развития сократительных реакций дезэндотелизованных сегментов аорты зрелых и старых животных была различна: усиление сокращения, индуцируемого НА, у половозрелых крыс наблюдалось во всем диапазоне действующих концентраций агониста, тогда как у старых животных

констрикторные реакции существенно возрастали только при высоких концентрациях НА. Сходная картина изменений была отмечена и при оценке сократительных реакций в ответ на стимуляцию α_1 -адренорецепторов ФЭ. Следовательно, можно предположить, что по мере полового созревания происходит увеличение прежде всего плотности, а не чувствительности α -адренергических рецепторных структур, в то время как при старении, напротив, отмечается значительное снижение их средства к агонистам.

В целом, возрастные особенности адренергических констрикторных реакций аорты прежде всего связаны с различиями в функциональном состоянии и ингибирующем влиянии эндотелия. Так, сократительный ответ изолированных артериальных сегментов без эндотелия на действие НА является следствием стимуляции α_1 -адренергических рецепторов ГМК. Интактный эндотелий имеет α_2 -адренорецепторы, стимуляция которых НА вызывает высвобождение монооксида азота (NO). Поэтому сосудистые эффекты НА представляют собой суммарный результат интеграции констрикторных реакций при стимуляции α_1 -адренорецепторов ГМК и эндотелий-зависимых дилататорных реакций, опосредуемых эндотелиальными α_2 -адренорецепторами. Кроме этого, эндотелиальный NO может высвобождаться и спонтанно, без стимуляции рецепторов на поверхности эндотелиоцитов различными нейрональными медиаторами - базальный синтез релаксирующего фактора. Косвенным критерием эндотелий-зависимой дилататорной компоненты сосудистых эффектов НА является величина ингибирующего влияния эндотелия на сократительные реакции. При этом основополагающая роль при действии низких концентраций НА принадлежит рецептор-стимулируемому высвобождению NO (через α_2 -адренорецепторы), а при более высоких - базальной секреции. Ингибирующее же влияние эндотелия при стимуляции α_1 -адренорецепторов ФЭ определяется непосредственно базальным высвобождением релаксирующего фактора.

Применяя данную концепцию к обсуждению роли ингибирующего влияния эндотелия, можно предположить, что по мере полового созревания наибольшему изменению подвергается базальное высвобождение NO по сравнению с рецептор-стимулируемым. Так, величина ингибирующего влияния эндотелия на сократительные реакции ГМК у неполовозрелых крыс при концентрации 5×10^{-9} М НА была ниже таковой у взрослых крыс только на 9%, а при концентрации 5×10^{-7} М - на 38 %. Усиление базального синтеза эндотелиального NO у половозрелых крыс подтверждается и результатами, полученными при оценке роли ингибирующего влияния эндотелия в ответ на стимуляцию α_1 -адренергических рецепторов ФЭ. Возможная причина этого - различия у молодых и зрелых особей в концентрации половых гормонов, способных увеличивать количество м-РНК для NO-синтеза. Установлено, что введение женского полового гормона 17β -эстрадиола повышает

внутриклеточную концентрацию свободного кальция в эндотелиальных клетках сосудов, тем самым увеличивая Ca^{2+} -зависимую активность NO-синтазы, и как следствие этого, концентрацию NO в различных тканях. Кроме того, действие эстрогена является активным не только в отношении эндотелия, но и ГМК. Такое действие эстрогена, определяющееся непосредственным его влиянием на сосудистую стенку и на липопротеиновый метаболизм, представляет собой защитный механизм сосудистой системы от чрезмерных констрикторных влияний [4].

У старых животных отмечалось значительное повреждение как базального, так и рецептор-стимулируемого высвобождения эндотелиального NO при действии НА по сравнению со зрелыми крысами. Однако, сравнивая данные показатели с неполовозрелыми животными, на фоне существенного снижения рецептор-стимулируемого высвобождения NO уровень базального синтеза релаксирующего фактора был выше. Оценивая вклад эндотелия в ингибирование констрикторных реакций ГМК при стимуляции их α_1 -адренергических структур ФЭ, у старых особей было также выявлено снижение базального высвобождения NO по сравнению со зрелыми, но не с молодыми. Такие изменения в реактивности сосудистой стенки аорты, очевидно, можно объяснить возрастной модификацией эндотелиальных функциональных маркеров, вовлекаемых в регуляцию сосудистого тонуса, в частности, изменением активности экспрессии NO-синтаз: при старении значительно снижается уровень м-РНК конститутивной эндотелиальной NO-синтазы, в то время как уровень индуцибельной NO-синтазы значительно увеличивается. Кроме того, возрастным изменениям подвергаются и сами структурные элементы сосудистой стенки [5]. Возникновение эндотелиальных дисфункций артериальных сосудов в целом повышают риск появления патологических процессов при старении.

Известно, что вазоактивные свойства агонистов мускариновых рецепторов практически полностью определяются высвобождением эндотелиального NO. Таким образом, оценивая эндотелий-зависимые дилататорные эффекты КХ, можно судить об интенсивности рецептор-стимулируемого высвобождения NO. У неполовозрелых и зрелых крыс при действии КХ не было выявлено существенных различий в величине NO-опосредуемого расслабления изолированных сегментов аорты. Некоторое усиление дилататорных реакций отмечалось у зрелых животных только при низких концентрациях агониста. Очевидно, данное увеличение связано с некоторым повышением чувствительности холинергических рецепторных структур в процессе полового созревания. Таким образом, можно предположить, что изменения реактивности сосудов при действии агонистов холинергических рецепторов, наблюдающиеся при половом созревании, обусловлены прежде всего изменениями, затрагивающими в первую очередь рецепторные структуры сосудов, а не модификацию процессов синтеза NO.

На поздних этапах онтогенеза происходит угнетение эндотелий-зависимых дилататорных эффектов КХ по сравнению с неполовозрелыми и половозрелыми особями. Ослабление вазодилататорных реакций в данном случае можно объяснить возрастными дисфункциями эндотелиального слоя, в частности, значительным снижением синтеза NO. Понижение уровня NO может происходить либо в результате модификации активности ферментного каскада его синтеза, либо за счет изменения интенсивности его инактивации. Считается, что одним из основных факторов инактивации NO выступают свободные радикалы и активные формы кислорода. При старении на фоне снижения антиоксидантной мощности организма сильно возрастает интенсивность свободно-радикальных процессов, приводящая к увеличению концентрации свободных радикалов. Кроме того, угнетение дилататорной функции эндотелиального NO может быть также связано и с дополнительным образованием различных эндотелиальных медиаторов констрикторного действия (эндотелин, простагландины) [6].

Таким образом, эндотелиальные механизмы регуляции тонуса артериальных сосудов на разных стадиях онтогенеза имеют свои отличительные особенности, которые, с одной стороны, обусловлены определенным уровнем базального и рецептор-стимулируемого высвобождения NO, а, с другой стороны - характерной для данного возраста чувствительностью и/или плотностью адренергических и холинергических рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luscher T.F., Vanhoutte P.M. The endothelium: modulator of cardiovascular function - CRS Press. Boca Raton, Florida. USA. - 1990. - P.1-228.
2. Griendling K.K., Alexander R.W. Endothelial control of the cardiovascular system: recent advances // J. Faseb - 1996. - Vol. 10. - P. 283-292.
3. Лобанок Л.М., Лукша Л.С. Эндотелиозависимая и эндотелионезависимая модификация вазоконстрикторных эффектов серотонина в ближайшие и отдаленные сроки пострадикационного периода // Доклады АН Беларуси.- 1994. - Т. 38. - № 4. - С. 88-91.
4. Farhat M.Y., Lavigne M.C., Ramwell P.W. The vascular protective effects of estrogen // J. Faseb - 1996. - Vol. 10. - P. 615-624.
5. Challa S., Nadau M., Philipp T., Batt F., Soubrie B., et.al. Circulating and cellular markers of endothelial dysfunction with aging in rat // J. Heart and Circ. Physiol.- 1997. - Vol. 273. - № 4. - P. H1941-H1948.
6. Tshudi M.R., Barton M., Bersinger N.A., Moreau P., Cosentino F. et.al. Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. // J. Clin. Invest. - 1996. - Vol. 98. - № 4. - P. 899-905.